

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 12 月 28 日 (28.12.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/137474 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 215/48 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA, Yoshiki et al.);
〒1040061 東京都中央区銀座一丁目 10 番 6 号銀座
ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/312487

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) 国際出願日: 2006 年 6 月 22 日 (22.06.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
60/693,044 2005 年 6 月 23 日 (23.06.2005) US

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (Eisai R & D Management Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 坂口 貴久 (SAKAGUCHI, Takahisa) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 鶴岡 明彦 (TSURUOKA, Akihiko) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMORPHOUS SALT OF 4-(3-CHLORO-4-(CYCLOPROPYLAMINOCARBONYL)AMINOPHENOXY)-7-METHOXY-6-QUINOLINECARBOXAMIDE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの塩のアモルファスおよびその製造方法

(57) Abstract: An amorphous salt of 4-(3-chloro-4-(cyclopropylaminocarbonyl)aminophenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide.

(57) 要約: 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの塩のアモルファス。



WO 2006/137474 A1

明 細 書

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの塩のアモルファスおよびその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの塩のアモルファスおよびその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 特許文献1の実施例368に記載されている、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(別名: 4-[3-クロロ-4-(N'-シクロプロピルウレイド)フェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミド)は、遊離体として、優れた血管新生阻害作用を示すことが知られている。また、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、強いc-Kitキナーゼ阻害作用を示すことも知られている(非特許文献1、特許文献2)。

しかしながら、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの遊離体と比較して、物性面および動態面において、より優れた性質を有しており、医薬品としての有用性が高い血管新生阻害剤またはc-Kitキナーゼ阻害剤の提供が切望されている。

[0003] 特許文献1:国際公開第02/32872号パンフレット

特許文献2:国際公開第2004/080462号パンフレット

非特許文献1:95th Annual Meeting Proceedings, AACR(American Association for Cancer Research), Volume 45, Page 1070-1071, 2004

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明の目的は、医薬品としての有用性が高い4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの塩

のアモルファスおよびその製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0005] 上記目的を達成するために、本発明は

<1> 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの塩のアモルファス;

<2> 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩のアモルファス;

<3> 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのエタンスルホン酸塩のアモルファス;

<4> 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸の結晶をアルコール類および水に溶解させることを特徴とする、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩のアモルファスの製造方法;

<5> 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド エタンスルホン酸の結晶をアルコール類および水に溶解させることを特徴とする、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド エタンスルホン酸のアモルファスの製造方法;

<6> <1>~<3>いずれか1記載のアモルファスを含有する医薬組成物;

<7> <1>~<3>いずれか1記載のアモルファスを含有する、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防または治療剤;

<8> <1>~<3>いずれか1記載のアモルファスを含有する血管新生阻害剤;

<9> <1>~<3>いずれか1記載のアモルファスを含有する抗腫瘍剤;

<10> 腫瘍が膀胱癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、血液癌または卵巣癌である<9>記載の抗腫瘍剤;

<11> <1>~<3>いずれか1記載のアモルファスを含有する血管腫治療剤;

<12> <1>~<3>いずれか1記載のアモルファスを含有する癌転移抑制剤;

<13> <1>～<3>いずれか1記載のアモルファスの薬理学的有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防または治療する方法；

<14> 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防または治療剤の製造のための<1>～<3>いずれか1項記載のアモルファスの使用；

<15> <1>～<3>いずれか1記載のアモルファスを含有する網膜血管新生症治療剤；

<16> <1>～<3>いずれか1記載のアモルファスを含有する糖尿病性網膜症治療剤；

<17> <1>～<3>いずれか1記載のアモルファスを含有する炎症性疾患治療剤；

<18> 炎症性疾患が変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾癬または遅延性過敏反応である<17>記載の炎症性疾患治療剤および

<19> <1>～<3>いずれか1記載のアモルファスを含有するアテローム性動脈硬化治療剤；

を提供する。

また、本発明は

<20> <1>～<3>いずれか1記載のアモルファスを含有するc-Kitキナーゼ阻害剤；

<21> <1>～<3>いずれか1記載のアモルファスを含有するc-Kitキナーゼを過剰発現する、または変異型c-Kitキナーゼを発現する癌を治療する抗癌剤；

<22> c-Kitキナーゼを過剰発現する、または変異型c-Kitキナーゼを発現する癌が、急性骨髄性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌である<21>記載の抗癌剤；

<23> c-Kitキナーゼを過剰発現する、あるいは変異型c-Kitキナーゼを発現する癌が、急性骨髄性白血病、小細胞肺癌またはGISTである<21>記載の抗癌剤；

<24> 患者から取り出した癌細胞がc-Kitキナーゼを過剰発現する、あるいは変異型c-Kitキナーゼを発現することを確認した後に投与することを特徴とする、<21>

>～<23>いずれか1記載の抗癌剤；

<25> <1>～<3>いずれか1記載のアモルファスを含有する、肥満細胞症、アレルギーまたは喘息の治療剤；

<26> <1>～<3>いずれか1記載のアモルファスの薬理学上有効量を、c-Kitキナーゼを過剰発現する、または変異型c-Kitキナーゼを発現する癌を患った患者に投与する、癌の治療方法；

<27> c-Kitキナーゼを過剰発現する、または変異型c-Kitキナーゼを発現する癌が、急性骨髄性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌である<26>記載の方法；

<28> c-Kitキナーゼを過剰発現する、または変異型c-Kitキナーゼを発現する癌が、急性骨髄性白血病、小細胞肺癌またはGISTである<26>記載の方法；

<29> 癌の治療方法であって、

癌を患った患者から癌細胞を取り出す工程と、

当該癌細胞がc-Kitキナーゼを過剰発現している、または変異型c-Kitキナーゼを発現していることを確認する工程と、

<20>記載のc-Kitキナーゼ阻害剤の薬理学的有効量を当該患者に投与する工程と、

を含む癌の治療方法；

<30> 肥満細胞症、アレルギーまたは喘息の治療方法であって、<20>記載のc-Kitキナーゼ阻害剤の薬理学上有効量を、前記疾患を患った患者に投与する、治療方法；

<31> <20>記載のc-Kitキナーゼ阻害剤の薬理学上有効量を、c-Kitキナーゼを過剰発現しているまたは変異型c-Kitキナーゼを発現している細胞に適用する、c-Kitキナーゼ活性を阻害する方法；

<32> c-Kitキナーゼを過剰発現する、または変異型c-Kitキナーゼを発現する癌を治療する抗癌剤の製造のための、<20>記載のc-Kitキナーゼ阻害剤の使用；

<33> c-Kitキナーゼを過剰発現する、または変異型c-Kitキナーゼを発現す

る癌が、急性骨髄性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌である<32>記載の使用；

<34> c-Kitキナーゼを過剰発現する、または変異型c-Kitキナーゼを発現する癌が、急性骨髄性白血病、小細胞肺癌またはGISTである<32>記載の使用および

<35> 肥満細胞症、アレルギーまたは喘息の治療剤の製造のための、<20>記載のc-Kitキナーゼ阻害剤の使用
を提供する。

発明の効果

[0006] 本発明に係る、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(以下、カルボキサミド)の塩のアモルファスは、血管新生阻害剤またはc-Kitキナーゼ阻害剤として極めて有用である。

図面の簡単な説明

[0007] [図1]図1は、参考例1で得られたカルボキサミドの遊離体の結晶の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図2]図2は、参考例4で得られたカルボキサミドの塩酸塩の結晶の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図3]図3は、参考例5で得られたカルボキサミドの臭化水素酸塩の結晶の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図4]図4は、参考例6で得られたカルボキサミドのp-トルエンスルホン酸塩の結晶の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図5]図5は、参考例7で得られたカルボキサミドの硫酸塩の結晶の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図6]図6は、参考例8で得られたカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の結晶(A)の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図7]図7は、参考例9で得られたカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の結晶(B)の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図8]図8は、参考例10で得られたカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の結晶(C)の

粉末X線回折パターンを表す図である。

[図9]図9は、参考例12で得られたカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の水和物の結晶(F)の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図10]図10は、参考例13で得られたカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の酢酸和物の結晶(I)の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図11]図11は、参考例14で得られたカルボキサミドのエタンスルホン酸塩の結晶(α)の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図12]図12は、参考例15で得られたカルボキサミドのエタンスルホン酸塩の結晶(β)の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図13]図13は、実施例1で得られたカルボキサミドのメタンスルホン酸塩のアモルファスの粉末X線回折パターンを表す図である。

[図14]図14は、実施例2で得られたカルボキサミドのエタンスルホン酸塩のアモルファスの粉末X線回折パターンを表す図である。

[図15]図15は、実施例1で得られたカルボキサミドのメタンスルホン酸塩のアモルファスの赤外吸収スペクトルを表す図である。

[図16]図16は、実施例2で得られたカルボキサミドのエタンスルホン酸塩のアモルファスの赤外吸収スペクトルを表す図である。

発明を実施するための最良の形態

[0008] 以下に、本発明の内容について詳細に説明する。

[0009] 本発明に係る4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(以下、カルボキサミド)の塩としては、例えばメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、リン酸塩等が挙げられる。

[0010] カルボキサミドの塩は、常法(例えば、カルボキサミドおよび対応する酸を、溶媒の存在下または非存在下、適当な比率で混合すること)により製造することができる。なお、カルボキサミドは、国際公開第02/32872号パンフレットに記載の方法のほか、以下の参考例1~3に記載の方法で製造することもできる。

[0011] カルボキサミドの塩の結晶は、以下の参考例4~16に記載の方法で製造すること

ができる。

[0012] 本発明に係る、カルボキサミドの塩のアモルファスは、以下の一般製造方法ならびに実施例1および2に記載の方法で製造することができる。

[0013] [一般製造方法]

本発明に係る、カルボキサミドの塩のアモルファスは、カルボキサミドの塩の結晶および溶媒を混合し、カルボキサミドの塩の結晶を溶解させた後、溶液を凍結乾燥することで、カルボキサミドの塩のアモルファスを製造することができる。場合により、凍結乾燥をする前に、溶媒を一部留去してもよい。

溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトニトリルおよび／または水を用いることができ、好ましくはアルコール類および水を用いる。

溶媒量は特に制限されないが、好ましくは基質の10～100倍量用いる。

凍結乾燥の時間は特に制限されないが、好ましくは1～240時間である。

[0014] 本発明のアモルファスを医薬として使用する場合、通常、本発明のアモルファスと適当な添加剤とを混和し、製剤化したものを使用する。ただし、前記は、本発明のアモルファスを原体のまま医薬として使用することを否定するものではない。

上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤等を挙げることができ、所望により、これらを適宜組み合わせて使用することもできる。

上記賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム等を挙げることができ、

上記結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等を挙げることができ、

上記滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカ等を挙げることができる、

上記崩壊剤としては、例えば、結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム等を挙げることができる。

上記着色剤としては、例えば、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、 β -カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキ等、医薬品に添加することが許可されているものを挙げることができる、

上記矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等を挙げることができる、

上記乳化剤または界面活性剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等を挙げることができる、

上記溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド等を挙げることができる、

上記懸濁化剤としては、前記界面活性剤のほか、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子を挙げることができる、

上記等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール等を挙げることができる、

上記緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液を挙げることができる、

上記防腐剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等を挙げる

ことができ、

上記抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等を挙げることができる。

また、上記製剤としては、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤のような経口剤；坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤のような外用剤または注射剤を挙げることができる。

上記経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせる製剤化する。なお、必要に応じてこれらの表面をコーティングしてもよい。

上記外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤を適宜組み合わせる製剤化する。

上記注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤を適宜組み合わせる製剤化する。

- [0015] 本発明のアモルファスを医薬として使用する場合、その使用量は症状、年齢、投与形態により異なるが、通常成人に、 $100\mu\text{g}$ 乃至 10g を1日に1回投与または数回に分けて使用する。
- [0016] 本発明のアモルファスは、血管新生阻害剤として極めて有用であり、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防または治療剤、血管新生阻害剤、抗腫瘍剤、血管腫治療剤、癌転移抑制剤、網膜血管新生症治療剤、糖尿病性網膜症治療剤、炎症性疾患治療剤、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾癬または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤、アテローム性動脈硬化症治療剤として有用である。
- [0017] なお、本発明のアモルファスを抗腫瘍剤として用いる場合、腫瘍として、例えば膀胱癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、血液癌または卵巣癌が挙げられ、特に胃癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌または腎癌が好ましい。
- [0018] また、本発明のアモルファスは、強いc-Kitキナーゼ阻害活性を示し、c-Kitキナーゼの活性化により悪性化した癌（急性骨髄性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌）に対

する抗癌剤として有用である。さらに、本発明のアモルファスは、c-Kitキナーゼが原因と考えられるMastcytosis、アレルギー、喘息などの疾患に対する治療剤としても有効である。

実施例

[0019] 以下に、本発明の理解を更に容易にするために参考例および実施例を掲げるが、本発明はこれに限定されるものでないことは言うまでもない。

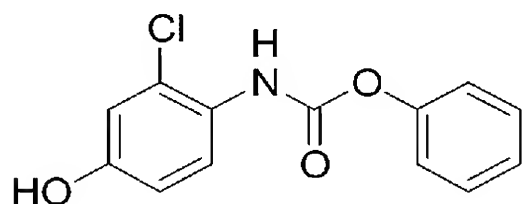
[0020] 参考例1. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの製造(1)

国際公開第02/32872号パンフレットに記載の、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート(17.5 g、37.7mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(350mL)に溶解し、窒素雰囲気下にて反応液にシクロプロピルアミン(6.53mL、94.25mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水(1.75L)に加えて攪拌した。析出した粗結晶を濾取して、水洗後、70℃で50分間乾燥した。得られた粗結晶にエタノール(300mL)を加え、約30分間加熱還流して溶解させ、その後、攪拌下にて一晩かけて室温まで徐冷した。析出した結晶を濾取した後、吸引乾燥し、さらに70℃で8時間乾燥して、標記結晶(12.91 g、80.2%)を得た。

[0021] 参考例2. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの製造(2)

[0022] (1)フェニル N-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)カーバメートの製造

[0023] [化1]



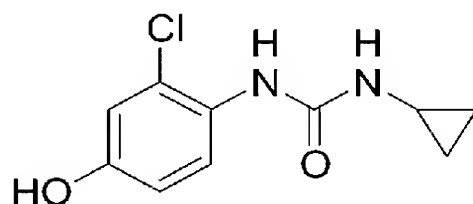
[0024] 4-アミノ-3-クロロフェノール(23.7g)をN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に懸濁し、氷冷下ピリジン(23.4mL)を加えた後、20℃以下でクロロギ酸フェニル(23.2mL)を滴下した。室温にて30分間攪拌の後、水(400mL)、酢酸エチル(300mL)、6N-HCl(48 mL)を加え攪拌の後、有機層を分離した。有機層を10%食塩水(200mL)で2回洗浄の

後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより標記化合物46gを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(CDCl_3) δ (ppm): 5.12(1H, br s), 6.75(1H, dd, $J=9.2, 2.8\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.18–7.28(4H, m), 7.37–7.43(2H, m), 7.94(1H, br s)

[0025] (2) 1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアの製造

[0026] [化2]



[0027] フェニル N-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)カーバメートを、N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し、氷冷下シクロプロピルアミン(22.7mL)を加え、室温にて終夜攪拌した。水(400mL)、酢酸エチル(300mL)、6N-HCl(55mL)を加えて攪拌の後、有機層を分離した。有機層を10%食塩水(200mL)で2回洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られるプリズム晶をヘプタンで洗浄濾過し、標記化合物22.8gを得た。(4-アミノ-3-クロロフェノールからの収率77%)

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(CDCl_3) δ (ppm): 0.72–0.77(2H, m), 0.87–0.95(2H, m), 2.60–2.65(1H, m), 4.89(1H, br s), 5.60(1H, br s), 6.71(1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.24–7.30(1H, br s), 7.90(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

[0028] (3) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの製造

ジメチルスルホキシド(20mL)に、7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド(0.983g)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレア(1.13g)および炭酸セシウム(2.71g)を加え、70℃にて23時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、水(50mL)を加え、生じた結晶を濾取することで標記化合物1.56gを得た。(収率88%)

[0029] 参考例3. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-

7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの製造(3)

窒素雰囲気下、反応容器に7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド(5.00kg、21.13mol)、ジメチルスルホキシド(55.05kg)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレア(5.75kg、25.35mol)およびカリウムt-ブトキシド(2.85kg、25.35mol)を順次投入した。その後、20℃で30分攪拌し、その後、2.5時間かけて温度を65℃まで上昇させた。同温度で19時間攪拌した後、33%(v/v)アセトン水(5.0L)および水(10.0L)を3.5時間かけて滴下した。滴下終了後、60℃で2時間攪拌し、33%(v/v)アセトン水(20.0L)および水(40.0L)を55℃以上で1時間かけて滴下した。40℃で16時間攪拌した後、析出した結晶を窒素圧式ろ過器を用いてろ取し、33%(v/v)アセトン水(33.3L)、水(66.7L)およびアセトン(50.0L)で順次結晶を洗浄した。得られた結晶をコニカル式減圧乾燥機を用いて、60℃で22時間乾燥し、標記化合物7.78kgを得た。(収率96.3%)

[0030] なお、上記参考例1～3で得られた4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの¹H-NMRの化学シフト値は、いずれも国際公開第02/32872号パンフレットに記載の、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの¹H-NMRの化学シフト値と一致した。

[0031] 参考例4. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド 塩酸塩の結晶

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(854mg, 2.0mmol)をエタノール(17mL)に懸濁させて攪拌し、外温100℃の油浴を用いて還流下、2N塩酸(1.1mL, 2.2mmol)を反応液に滴下した。懸濁液が溶液に変化したことを確認後、油浴の加熱を止め、室温まで油浴につけた状態で徐冷し、反応液を一晩攪拌した。反応液にエタノール(8.6mL)を加えた後、結晶をろ取し、エタノール(4.3mLx2)で洗浄し、ろ紙上で通気乾燥(1.5時間)後、70℃にて温風乾燥(23時間)し、標記結晶(786.1mg, 85%)を得た。

¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.30-0.50(2H, m), 0.60-0.70(2H, m), 2.56(1H, m), 4.06(3H, s), 6.86(1H, d, J=6.4Hz), 7.2

9-7.35 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=2.8Hz), 7.64 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=9.2Hz), 8.70 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=6.4Hz)

[0032] 参考例5. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド 臭化水素酸塩の結晶

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (500mg, 1.17mmol) をエタノール (10mL) に懸濁させて攪拌し、外温100℃の油浴を用いて還流下、1N臭化水素酸水溶液 (1.3mL, 1.3mmol) を反応液に滴下した。反応液に水 (2.0mL) を徐々に加えて溶液とした後、油浴の加熱を止め、室温まで油浴につけた状態で徐冷し、反応液を一晩攪拌した。析出した結晶をろ取し、エタノール (2.5mLx2) で洗浄し、ろ紙上で通気乾燥 (15分間) 後、100℃にて温風乾燥 (22時間) し、標記結晶 (483.7mg, 81%) を得た。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.40-0.50 (2H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 2.58 (1H, m), 4.09 (3H, s), 6.89 (1H, d, J=6.4Hz), 7.26 (1H, d, J=2.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=2.8Hz), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, s), 8.93 (1H, d, J=6.4Hz)

[0033] 参考例6. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩の結晶

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (150mg, 0.351mmol) に、室温でジメチルスルホキシド (1.5mL) およびp-トルエンスルホン酸一水和物 (80mg, 0.422mmol) を加えた。一旦溶液となったが、すぐに結晶が析出したため、80℃で反応液にジメチルスルホキシド (2.25mL) を加え、結晶を溶解させた。この溶液を室温まで徐冷し、そのまま14時間攪拌した。析出した結晶を濾取した後、60℃で乾燥し、標記結晶 (177mg) を得た。

¹H-NMRスペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.54 (1H, m), 4.04 (3H, s), 6.88 (1H, d, J=6.4Hz), 7.05 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=2.8Hz), 7.31 (1H, dd

, J=2.6, 9.3Hz), 7.41(1H, s), 7.43(1H, s), 7.59(1H, d, J=2.8Hz), 7.86(1H, s), 7.92(1H, s), 8.02(1H, s), 8.32(1H, d, J=9.6Hz), 8.68(1H, s), 8.91(1H, d, J=6.4Hz)

[0034] 参考例7. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド 硫酸塩の結晶

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(150mg, 0.351mmol)に、室温でジメチルスルホキシド(1.5mL)および硫酸(23 μ L, 0.422mmol)を加えた。一旦溶液となったが、すぐに結晶が析出したため、80°Cで反応液にジメチルスルホキシド(2.25mL)を加え、結晶を溶解させた。この溶液を室温まで徐冷し、そのまま16時間攪拌した。析出した結晶を濾取した後、60°Cで乾燥し、標記結晶(174mg)を得た。

^1H -NMRスペクトル(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.39(2H, m), 0.63(2H, m), 2.46(2H, d, J=1.2Hz), 2.52(1H, m), 4.04(3H, s), 6.88(1H, d, J=5.8Hz), 7.21(1H, s), 7.31(1H, d, J=8.2Hz), 7.56(1H, s), 7.59(1H, s), 7.86(1H, s), 7.93(1H, s), 8.02(1H, s), 8.33(1H, d, J=8.2Hz), 8.68(1H, s), 8.91(1H, d, J=5.8Hz)

[0035] 参考例8. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の結晶(A)

(製法1)

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(700mg, 1.64mmol)をメタノール(14mL)およびメタンスルホン酸(143 μ L, 1.97mmol)の混合溶液に70°Cで溶解させた。4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの溶解を確認した後、5.5時間かけて反応液を室温まで冷却し、さらに室温で18.5時間攪拌し、結晶を濾取した。得られた結晶を60°Cで乾燥し、標記結晶(647mg)を得た。

(製法2)

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ

シ-6-キノリンカルボキサミド(600mg, 1.41mmol)を、酢酸(6mL)およびメタンスルホン酸(200 μ L, 3.08mmol)の混合溶液に50°Cで溶解させた。4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの溶解を確認した後、エタノール(7.2mL)および4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の種結晶(A)(12mg)を反応液に順次加え、さらにエタノール(4.8mL)を2時間かけて滴下した。滴下終了後、反応液を40°Cで1時間、室温で9時間攪拌し、結晶を濾取した。得られた結晶を60°Cで乾燥し、標記結晶(545mg)を得た。

[0036] 参考例9. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の結晶(B)

参考例13で得られた4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩 酢酸和物の結晶(I)(250mg)を30°Cで3時間、40°Cで16時間通風乾燥し、標記結晶(240mg)を得た。

[0037] 参考例10. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の結晶(C)

(製法1)

参考例11の(製法1)で得られた4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩 ジメチルスルホキシド和物の結晶(600mg, 1.15mmol)に、酢酸n-ブチル(12mL)を加え、反応液を115°Cで10時間攪拌し、さらに室温で1.5時間攪拌後、結晶を濾取した。60°Cで乾燥後、標記結晶(503mg)を得た。

(製法2)

参考例13で得られた4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩 酢酸和物の結晶(I)(1.28g)にエタノール(6.4mL)を加え、40°Cで溶解させ、同温度で反応液を36時間攪拌した。析出した結晶を濾取した後、50°Cで乾燥し、標記結晶(0.87g)を得た。

(製法3)

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(2.00g, 4.69mmol)を酢酸(14mL)とメタンスルホン酸(0.37mL, 5.62mmol)の混合溶液に加え、40℃で溶解させた。溶解を確認した後、反応液に2-プロパノール(9mL)および4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の種結晶(C)(100mg)を順次加えた後、反応液を20分攪拌し、さらに酢酸イソプロピル(10mL)を30分かけて滴下した。酢酸イソプロピルの滴下終了後、反応液を1.5時間攪拌し、さらに15℃で14時間攪拌した。析出した結晶を濾取した後、60℃で乾燥し、標記結晶(2.22g)を得た。

(製法4)

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(1.28g, 3mmol)および酢酸(12.8ml)を混合し、この懸濁液にメタンスルホン酸(0.408ml, 6.3mmol)を加え、室温で攪拌して溶解させた。反応液を浴温度30℃にて加熱し、2-プロパノール(7.7ml)を添加した。4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の種結晶(C)を加え、更に2-プロパノールを1.28mlずつ14回に分け、44分かけて添加した。温浴を除去し、室温にて10分間攪拌した後に、水浴にて5分間攪拌し、さらに少量の氷を加えた水浴にて25分間攪拌した(内温17.6℃)。得られた結晶を濾取し、2-プロパノール(10ml)にて洗浄した。濾取後に得られた結晶を、エタノール(6.4ml)中で室温にて1時間攪拌した。得られた結晶を濾取した後、エタノール(4ml)にて洗浄し、60℃にて乾燥し、標記結晶(1068mg)を得た。

[0038] 参考例11. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩 ジメチルスルホキシド和物の結晶

(製法1)

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(700mg, 1.640mmol)に、室温でジメチルスルホキシド(7

mL)を加え、80℃で溶解させた。60℃でメタンスルホン酸(143 μ L, 1.97mmol)、酢酸エチル(1.4mL)および4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の種結晶(A)を反応液に順次加え、さらに酢酸エチル(5.6mL)を45分かけて滴下した。酢酸エチルの滴下終了15分後、反応液を1時間かけて室温まで冷却し、同温度で18時間攪拌した。析出した結晶を濾取した後、60℃で乾燥し、標記結晶(746mg)を得た。

(製法2)

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(854mg, 2mmol)に、室温でジメチルスルホキシド(6.8mL)を加え、60℃で溶解させた。同温度でメタンスルホン酸(389 μ L, 6mmol)および4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の種結晶(A)を反応液に順次加え、2-プロパノール(6.8mL)を30分かけて滴下した。2-プロパノールの滴下終了後、反応液を2時間かけて15℃まで冷却し、同温度で30分攪拌した。析出した結晶を濾取した後、60℃で乾燥し、標記結晶(1095mg)を得た。

(製法3)

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(854mg, 2mmol)に、室温でジメチルスルホキシド(6.8mL)を加え、62℃で溶解させた。同温度でメタンスルホン酸(454 μ L, 7mmol)および4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の種結晶(A)を反応液に順次加え、2-プロパノール(13.6mL)を1時間かけて滴下した。2-プロパノールの滴下終了後、反応液を2時間かけて15℃まで冷却し、同温度で30分攪拌した。析出した結晶を濾取した後、60℃で乾燥し、標記結晶(1082mg)を得た。

[0039] 参考例12. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩 水和物の結晶(F)

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(150mg, 0.351mmol)を、酢酸(1.5mL)およびメタンスル

ホン酸(31 μ L, 0.422mmol)の混合溶液に50°Cで溶解させた。溶解を確認した後、酢酸エチル(0.6mL)および参考例8の(製法1)で得られた4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の結晶(A)を反応液に順次加え、さらに酢酸エチル(1.8mL)を2時間かけて滴下した。酢酸エチルの滴下終了後、反応液を50°Cで30分攪拌し、次いで室温で7.5時間攪拌した。析出した結晶を濾取した後、60°Cで乾燥し、標記結晶(176mg)を得た。

[0040] 参考例13. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩 酢酸和物の結晶(I)

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(2.00g, 4.69mmol)を、酢酸(14mL)およびメタンスルホン酸(0.36mL, 5.62mmol)の混合溶液に40°Cで溶解させた。溶解を確認した後、1-プロパノール(4mL)および4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の種結晶(C)(100mg)を反応液に順次加え、さらに1-プロパノール(14mL)および酢酸イソプロピル(10mL)を1時間かけて滴下した。滴下終了後、反応液を40°Cで1時間攪拌し、さらに25°Cで40分攪拌した。析出した結晶を濾取し、標記結晶(2.61g)を得た。

[0041] なお、メタンスルホン酸塩の¹H-NMRの化学シフト値は以下のとおりである。

¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.44(2H, m), 0.67(2H, m), 2.36(3H, s), 2.59(1H, m), 4.09(3H, s), 6.95(1H, d, J=7Hz), 7.25(1H, d, J=2Hz), 7.36(1H, dd, J=3, 9Hz), 7.63(1H, d, J=3Hz), 7.65(1H, s), 7.88(1H, br s), 7.95(1H, br s), 8.06(1H, s), 8.37(1H, d, J=9Hz), 8.73(1H, s), 8.97(1H, d, J=7Hz)

[0042] 参考例14. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド エタンスルホン酸塩の結晶(α)
(製法1)

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(150mg, 0.351mmol)に、室温でジメチルスルホキシド(1.

5mL)およびエタンスルホン酸(34 μ L, 0.422mmol)を加え溶解させた。60°Cで、反応液に酢酸エチル(1.5mL)を1.5時間かけて滴下し、酢酸エチルの滴下を終了して30分経過後から、1.5時間かけて反応液を室温まで冷却し、さらに室温で7時間攪拌した。析出した結晶を濾取した後、60°Cで乾燥し、標記結晶(176mg)を得た。

(製法2)

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(2.00g, 4.685mmol)に、室温でエタノール(40mL)およびエタンスルホン酸(459 μ L, 5.622mmol)を加え、65°Cで溶解させた。反応液を、22°Cの浴温度にて冷却し、反応液に4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド エタンスルホン酸塩の種結晶(α)を加えた。さらに反応液を7時間攪拌し、析出した結晶を濾取した後、70°Cで乾燥し、標記結晶(1.55g)を得た。

[0043] 参考例15. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド エタンスルホン酸塩の結晶(β)

(製法1)

参考例14で得られた4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド エタンスルホン酸塩の結晶(α)(198mg)にエタノール(3mL)および水(0.5mL)を加え、室温で反応液を3時間攪拌した。結晶を濾取した後、60°Cで乾燥し、標記結晶(89mg)を得た。

(製法2)

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(150mg, 0.351mmol)に、室温で酢酸(0.75mL)およびエタンスルホン酸(34 μ L, 0.422mmol)を加え、60°Cで溶解させた。水(0.225mL)、2-プロパノール(2mL)、参考例15の(製法1)で得られた4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド エタンスルホン酸塩の結晶(β)および2-プロパノール(2.5mL)を反応液に順次加えた後、反応液を2.5時間かけて0°Cまで冷却し、30分攪拌した。析出した結晶を濾取した後、60°Cで乾燥し、標記結晶(139mg)を得た。

[0044] 参考例16. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド エタンスルホン酸塩 ジメチルスルホキシド和物の結晶

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(400mg, 0.937mmol)に、室温でジメチルスルホキシド(4mL)を加え、60℃で溶解させた。エタンスルホン酸(92 μ L, 1.124mmol)、酢酸エチル(2.4mL)および参考例15の(製法1)で得られた4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド エタンスルホン酸塩の結晶(β)を反応液に順次加え、60℃で20分攪拌した。さらに反応液に酢酸エチル(1.6mL)を加え、反応液を一旦80℃に加熱し、1.5時間かけて0℃まで冷却した。析出した結晶を濾取した後、60℃で乾燥し、標記結晶(523mg)を得た。

[0045] なお、エタンスルホン酸塩の¹H-NMRの化学シフト値は以下のとおりである。

¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.43(2H, m), 0.66(2H, m), 1.05(3H, t, J=7.4Hz), 2.38(2H, q, J=7.4Hz), 2.58(1H, m), 4.08(3H, s), 6.88(1H, s), 7.24(1H, s), 7.34(1H, d, J=9.0Hz), 7.60(1H, s), 7.61(1H, s), 7.88(1H, s), 7.94(1H, s), 8.05(1H, s), 8.36(1H, d, J=9.0Hz), 8.72(1H, s), 8.92(1H, s)

[0046] 実施例1. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩のアモルファス

参考例10の(製法3)で得られた4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の結晶(C)(200mg, 0.382mmol)にエタノール(8mL)を室温に加えた。室温で水(8mL)を加え溶解させた。溶液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、エタノールを留去した。溶液をドライアイス・エタノールバスにて凍結させ、凍結乾燥を約3日間行い、標記アモルファス(169mg、淡黄色)を得た。

[0047] 実施例2. 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド エタンスルホン酸塩のアモルファス

参考例14の(製法2)で得られた4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボ

ニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド エタンスルホン酸塩の結晶(α) (200mg, 0.372mmol) にエタノール(8mL)を室温に加えた。室温で水(8mL)を加え溶解させた。溶液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、エタノールを留去した。溶液をドライアイス・エタノールバスにて凍結させ、凍結乾燥を約5日間行い、標記アモルファス(178mg、淡黄色)を得た。

[0048] (粉末X線回折測定)

参考例1、4、5、6、7、8、9、10、12、13、14および15で得られた結晶ならびに実施例1および2で得られたアモルファスについて、第14改正日本薬局方の一般試験法に記載された粉末X線回折測定法(B-614～619)に従い、以下の測定条件で行った。

使用装置: RINT-2000 (理学電機株式会社製)

使用X線: CuK α 線

モノクロメーター: 湾曲結晶モノクロメーター

ゴニオメーター: 縦型ゴニオメーター

カウンタ: シンチレーションカウンタ

管電圧: 40kV

管電流: 200mA

スキャンスピード: 5° / 分 (参考例1で得られた遊離体の結晶、参考例4で得られた塩酸塩の結晶、参考例5で得られた臭化水素酸塩の結晶、参考例13で得られたメシル酸塩の酢酸和物の結晶(I)、実施例1で得られたメタンスルホン酸塩のアモルファスおよび実施例2で得られたエタンスルホン酸塩のアモルファスについては、2° / 分)

走査軸: 2 θ / θ

走査範囲: 2 θ = 5° ～40°

発散スリット: 0. 5°

散乱スリット: 0. 5°

受光スリット: 0. 3mm

[0049] 参考例1、4、5、6、7、8、9、10、12、13、14および15で得られた各結晶ならびに

実施例1および2で得られた各アモルファスの粉末X線回折パターンをそれぞれ図1～図14に示した。

[0050] (赤外吸収スペクトルの測定)

実施例1および2で得られたアモルファスの赤外吸収スペクトル測定は、第14改正日本薬局方の一般試験法に記載された赤外吸収スペクトル測定法(ATR法)に従い、FT-IR Spectrum-One(パーキンエルマージャパン社製)を用いて、測定範囲4000～400 cm^{-1} 、分解能4 cm^{-1} で行った。

[0051] 実施例1および2で得られた各アモルファスの赤外吸収スペクトルをそれぞれ図15および図16に示し、吸収ピークの波数(cm^{-1})および透過率(%T)をそれぞれ表1および表2に示した。

[0052] [表1]

アモルファス(メシル酸塩)					
波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T
3287.22	88.49	1351.71	76.35	737.57	84.73
2050.36	93.36	1290.17	81.05	684.90	77.20
1677.83	79.99	1238.35	67.53	649.89	74.64
1644.37	71.87	1187.28	58.94	551.00	60.02
1588.94	77.61	1091.53	78.33	522.82	62.20
1556.13	75.74	1039.95	62.79	471.97	70.15
1527.04	77.35	985.58	80.93	430.97	71.16
1476.47	80.71	914.48	79.10		
1452.71	70.76	874.25	84.76		
1421.59	76.16	839.02	80.44		
1398.51	75.15	774.87	76.69		

[0053] [表2]

アモルファス(エシル酸塩)					
波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T	波数(cm^{-1})	%T
3287.26	88.92	1397.89	74.59	826.16	79.72
2582.80	93.63	1351.00	75.87	788.40	84.67
2034.67	94.85	1289.75	79.48	741.72	71.77
1679.03	79.21	1239.49	64.52	683.83	76.42
1644.66	69.70	1187.79	59.39	650.40	73.31
1587.37	76.35	1151.46	63.23	574.21	67.31
1557.46	75.32	1090.63	78.63	519.67	59.34
1524.53	76.38	1035.17	63.67	471.19	67.80
1476.68	80.10	985.37	79.18	427.43	70.25
1451.51	68.55	914.27	78.83		
1421.62	75.75	873.30	84.95		

[0054] 試験例1. 溶解速度測定試験

[方法]

参考例1で得られた遊離体の結晶、実施例1で得られたメシル酸塩のアモルファスおよび実施例2で得られたエシル酸塩のアモルファスの溶解速度を、回転ディスク法(J.H. Woodら、J. Pharm. Soc. , 54, 1068(1965)を参照)により以下の条件にて測定した。なお、溶解速度は溶解初期における時間と濃度との関係に直線性が保たれている範囲に基いて算出した。

(回転ディスク法の条件)

溶媒: 第14改正日本薬局方の一般試験法(崩壊試験法)に記載された第2液(pH 6. 8、500mL)

温度: 37°C

ディスクの回転速度: 50rpm

ディスクにおける溶媒と接する粉体の面積: 1cm^2

サンプリング量: 約1mL

(HPLCの条件)

カラム: YMC Pack ProC18(株式会社ワイエムシー製; 内径4. 6mm、カラム長150mm、粒子径 $5\mu\text{m}$)

カラム温度: 40°C

流速: 1. 0mL/分

移動相:

A液 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{HClO}_4 = 990:10:1 (\text{v/v/v})$

B液 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{HClO}_4 = 900:100:1 (\text{v/v/v})$

B液の濃度: 20%

注入量: $50\mu\text{L}$

検出: 紫外吸光光度計(測定波長: 252nm)

オートサンプラー温度: 25°C

[結果]

溶解速度を表3に示す。

[0055] [表3]

	溶解速度 ($\mu\text{g}/\text{分}/\text{cm}^2$)
遊離体	1.1
メシル酸塩アモルファス	22.7
エシル酸塩アモルファス	25.1

[0056] いずれの塩のアモルファスにおいても、遊離体の結晶と比較して溶解速度が大きく上昇した。

産業上の利用可能性

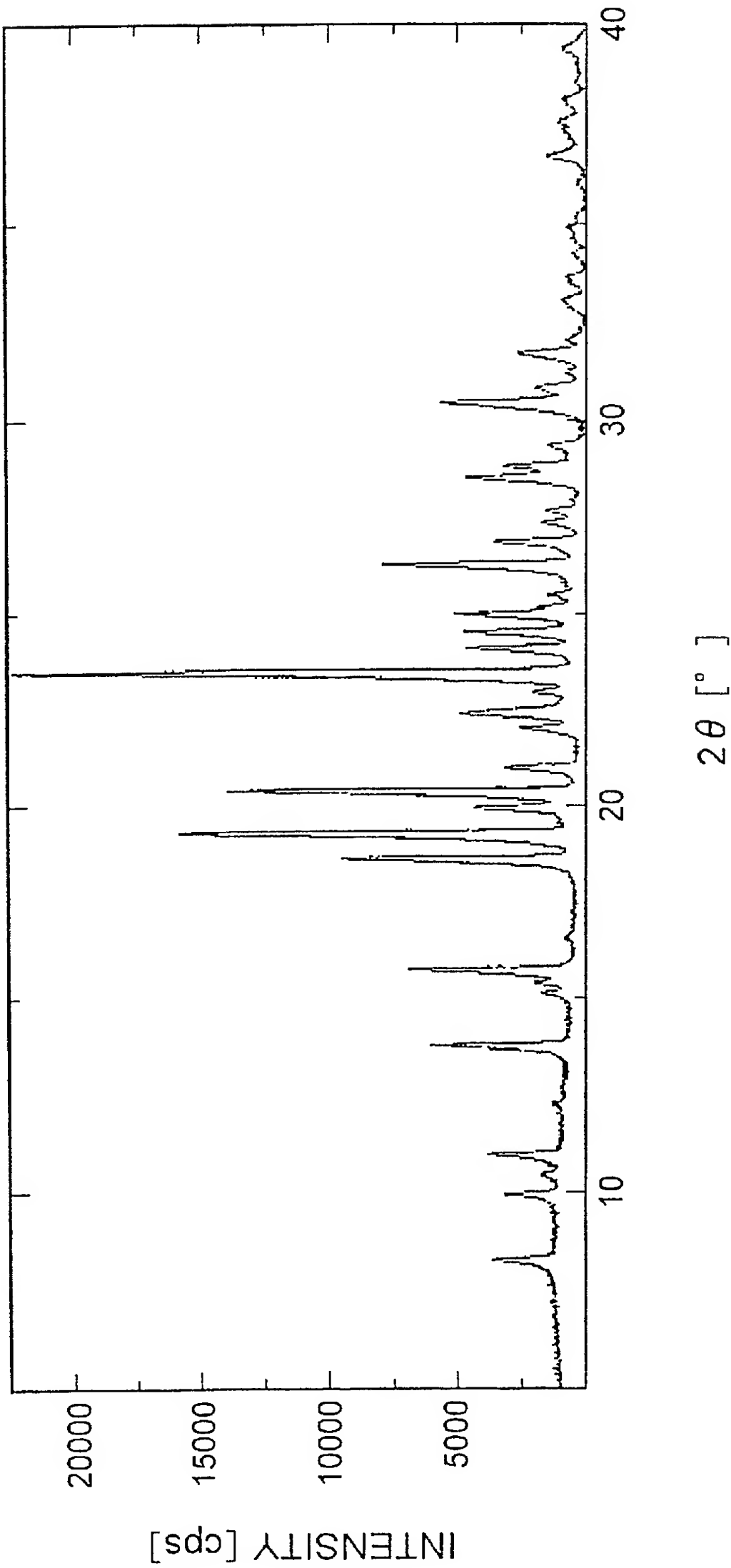
[0057] 本発明に係る、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの塩のアモルファスは、血管新生阻害剤またはc-Kitキナーゼ阻害剤として極めて有用である。

請求の範囲

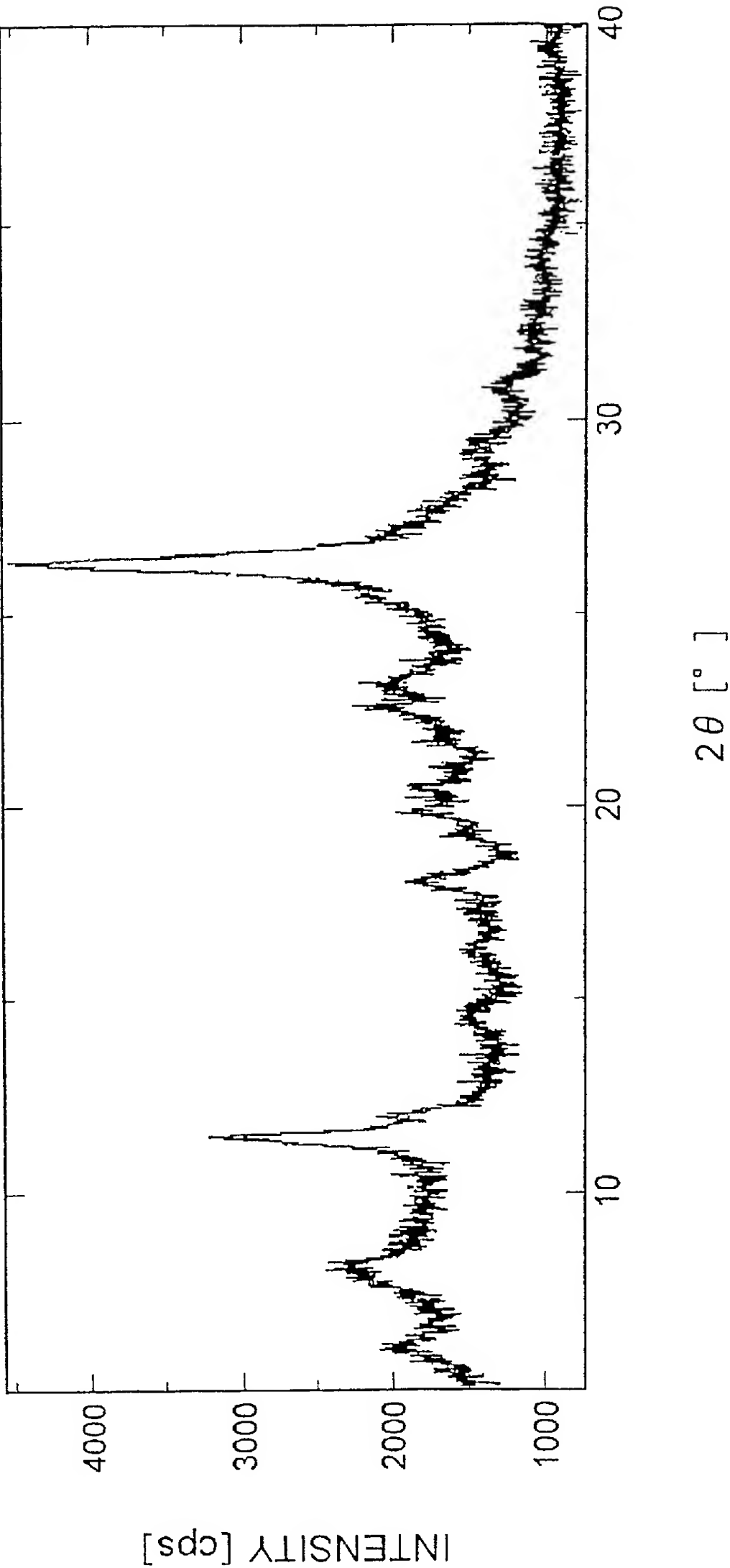
- [1] 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの塩のアモルファス。
- [2] 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩のアモルファス。
- [3] 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのエタンスルホン酸塩のアモルファス。
- [4] 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸の結晶をアルコール類および水に溶解させることを特徴とする、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩のアモルファスの製造方法。
- [5] 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド エタンスルホン酸の結晶をアルコール類および水に溶解させることを特徴とする、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド エタンスルホン酸のアモルファスの製造方法。
- [6] 請求項1～3いずれか1項記載のアモルファスを含有する医薬組成物。
- [7] 請求項1～3いずれか1項記載のアモルファスを含有する、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防または治療剤。
- [8] 請求項1～3いずれか1項記載のアモルファスを含有する血管新生阻害剤。
- [9] 請求項1～3いずれか1項記載のアモルファスを含有する抗腫瘍剤。
- [10] 腫瘍が膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、血液癌または卵巣癌である請求項9記載の抗腫瘍剤。
- [11] 請求項1～3いずれか1項記載のアモルファスを含有する血管腫治療剤。
- [12] 請求項1～3いずれか1項記載のアモルファスを含有する癌転移抑制剤。
- [13] 請求項1～3いずれか1項記載のアモルファスの薬理学的有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防または治療する方法。

- [14] 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防または治療剤の製造のための請求項1～3いずれか1項記載のアモルファスの使用。

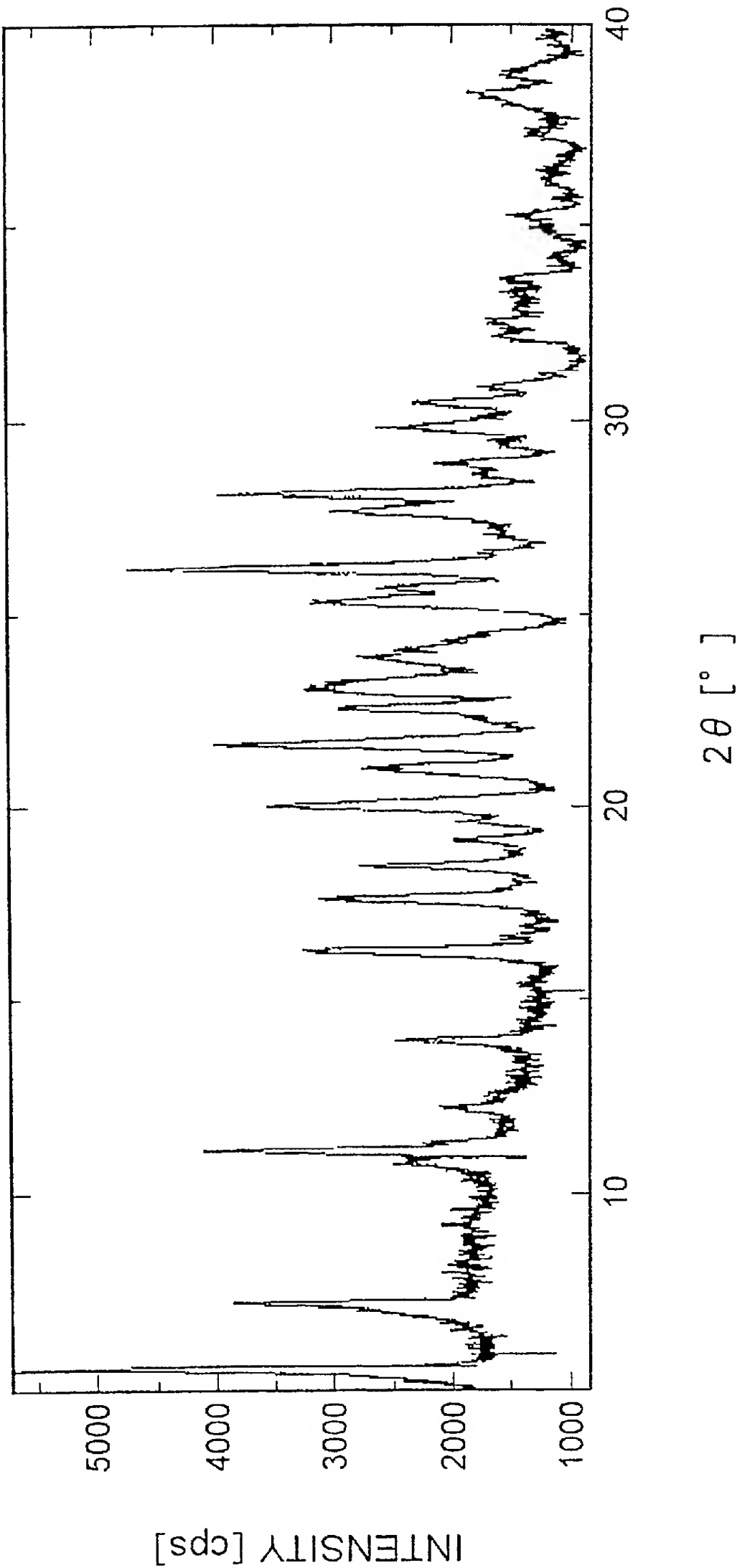
[図1]



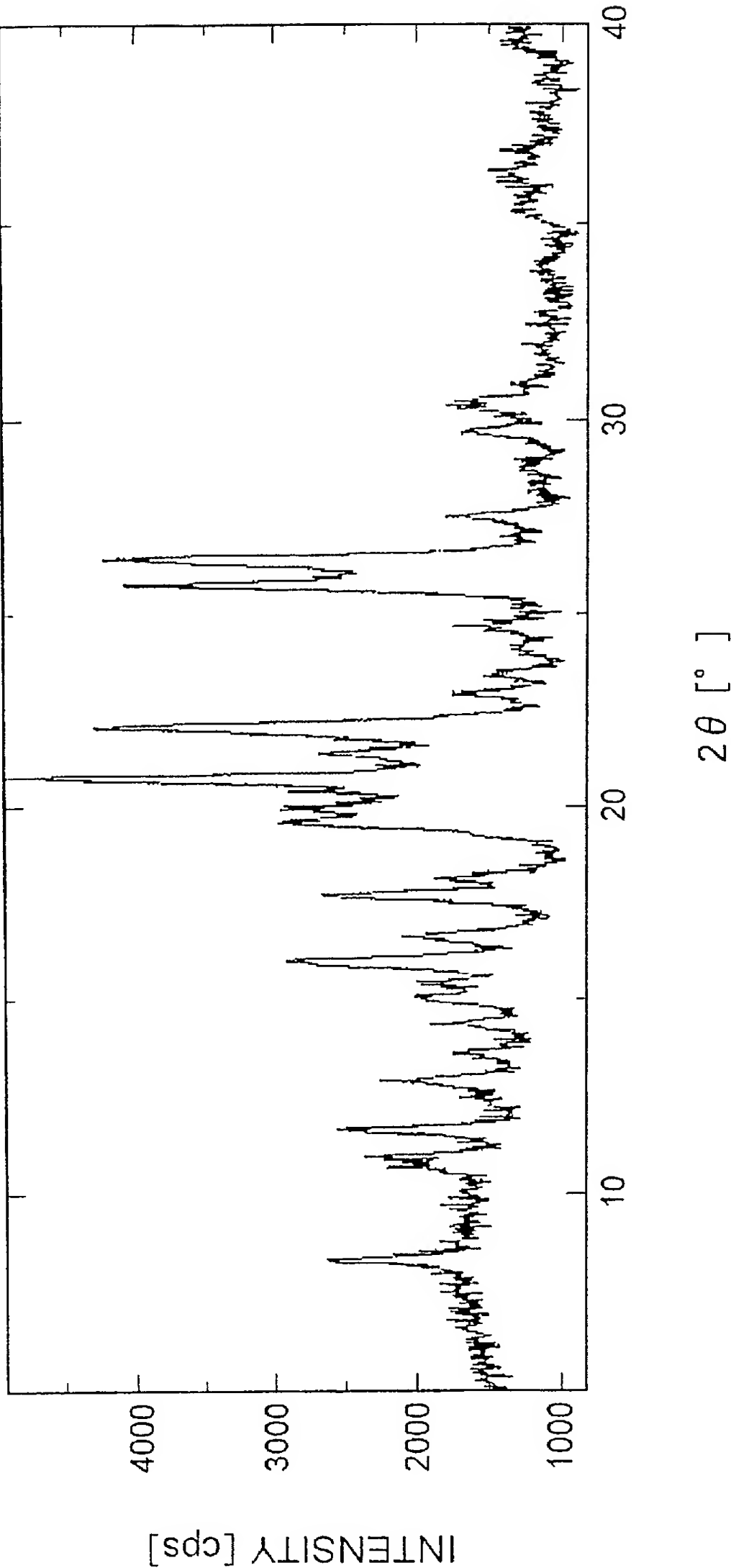
[図2]



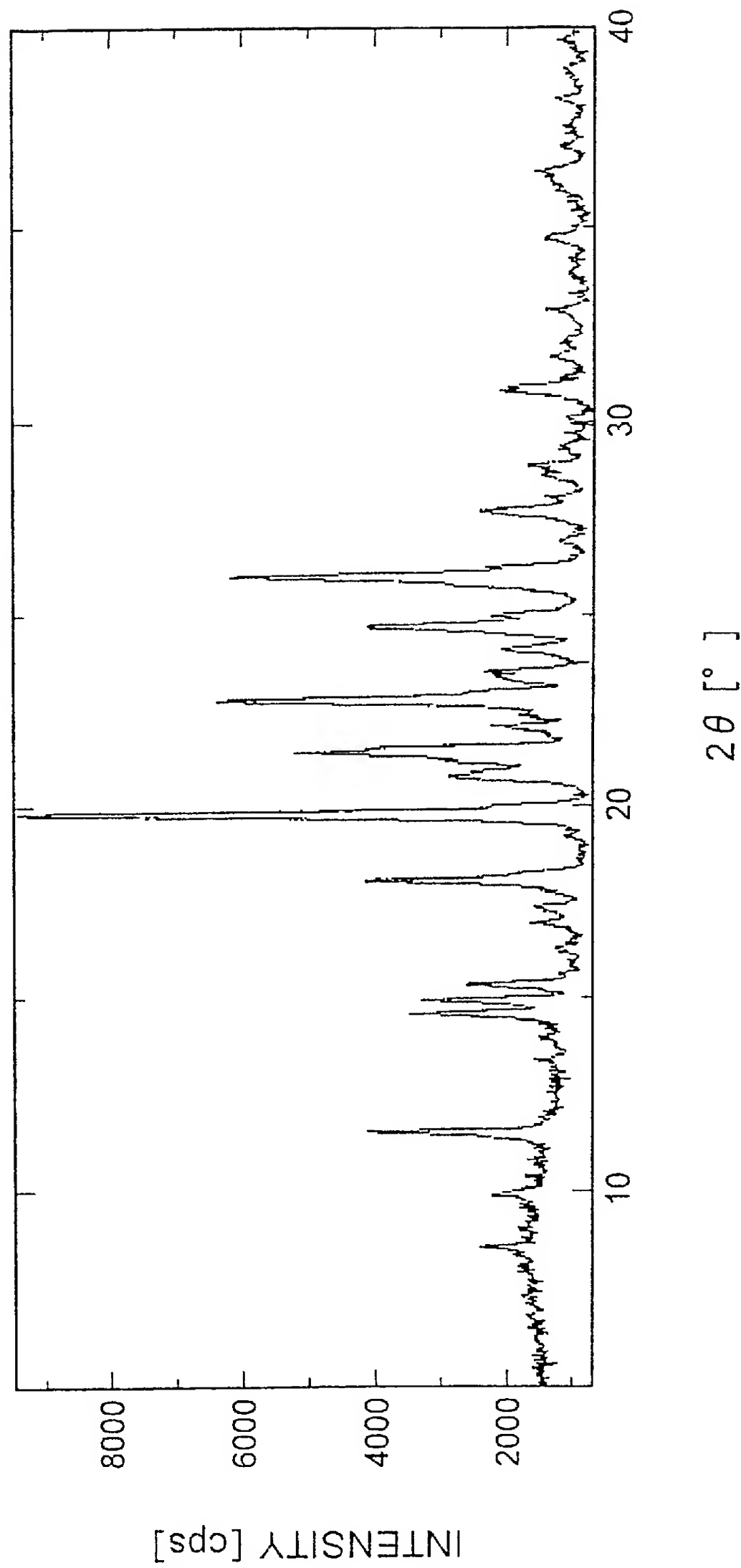
[図3]



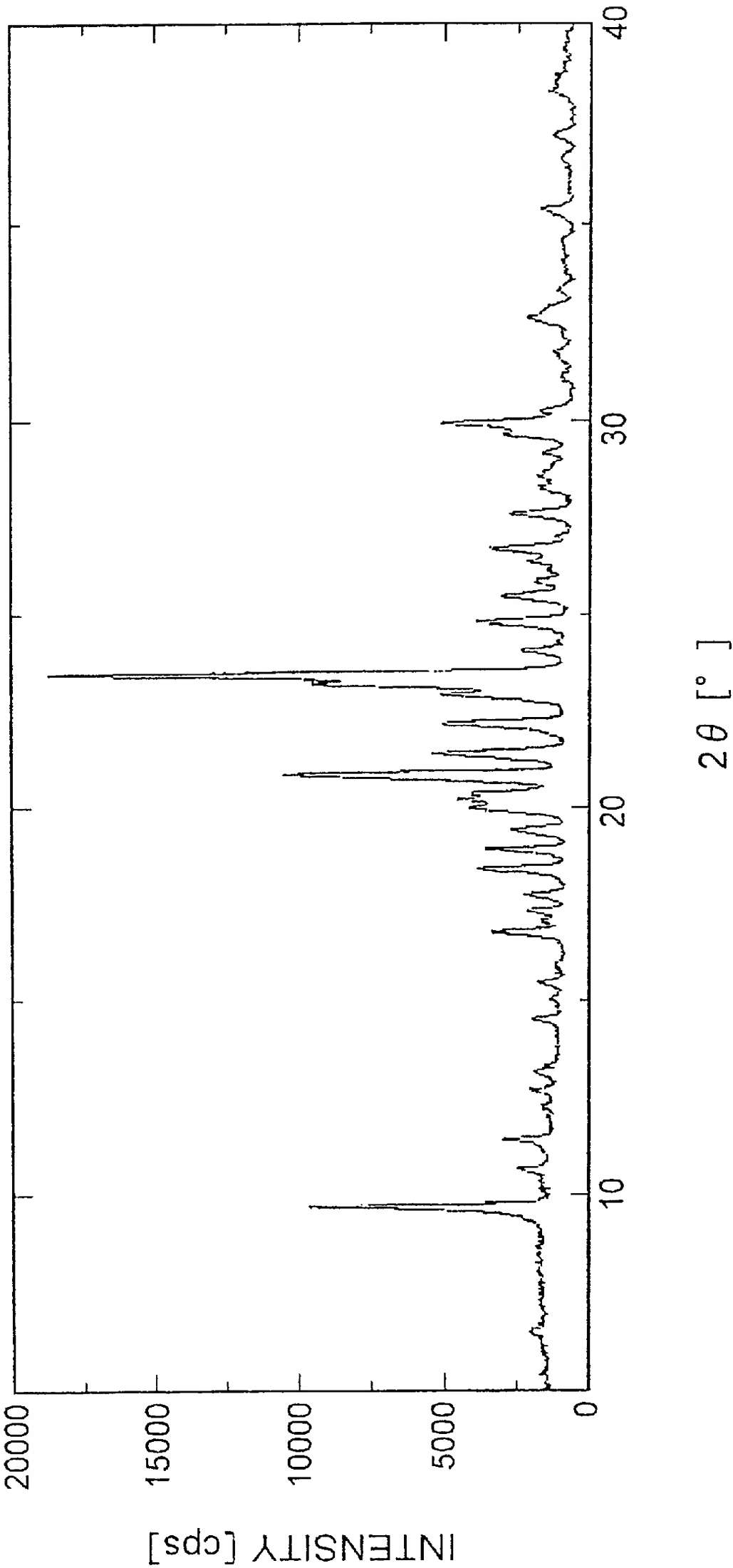
[図4]



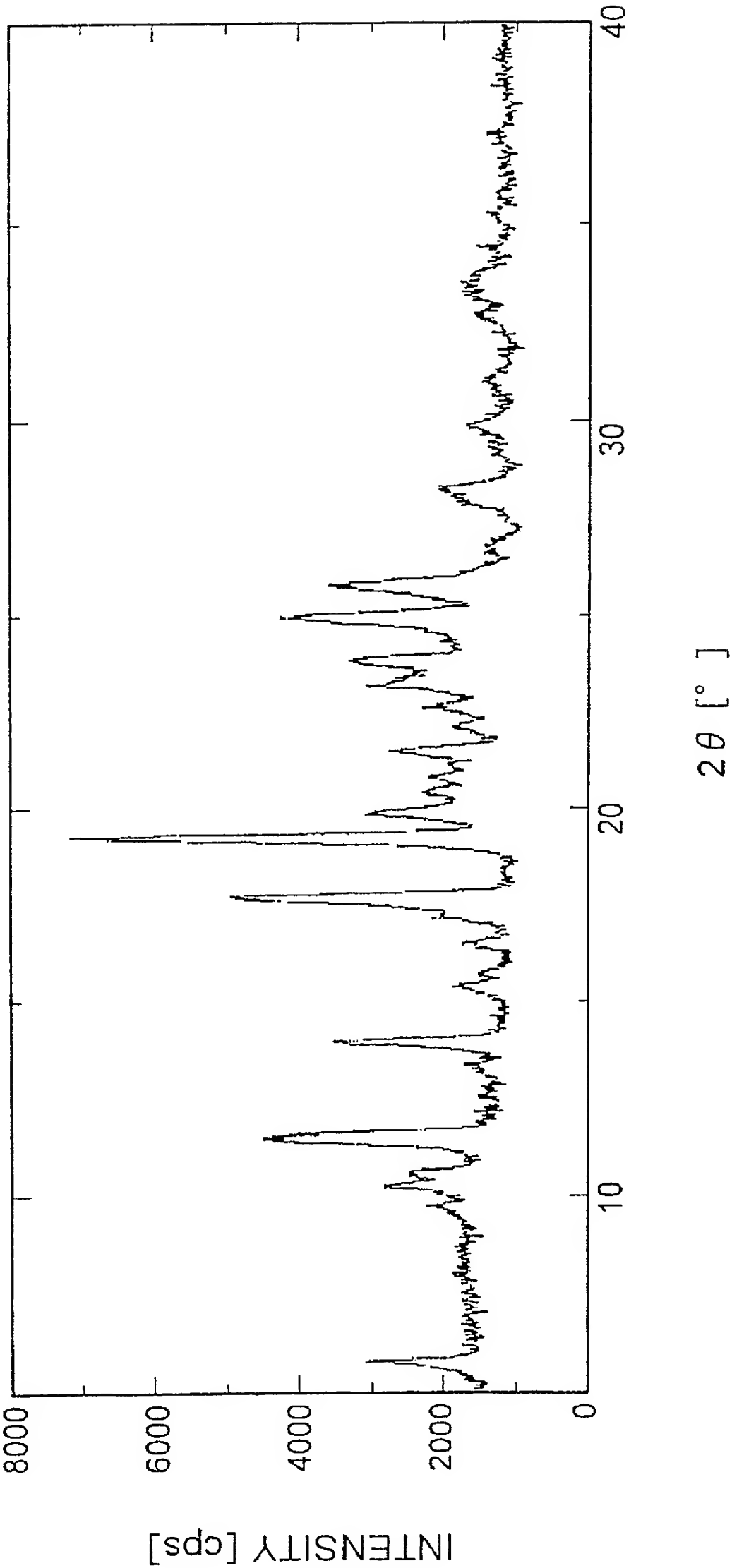
[図5]



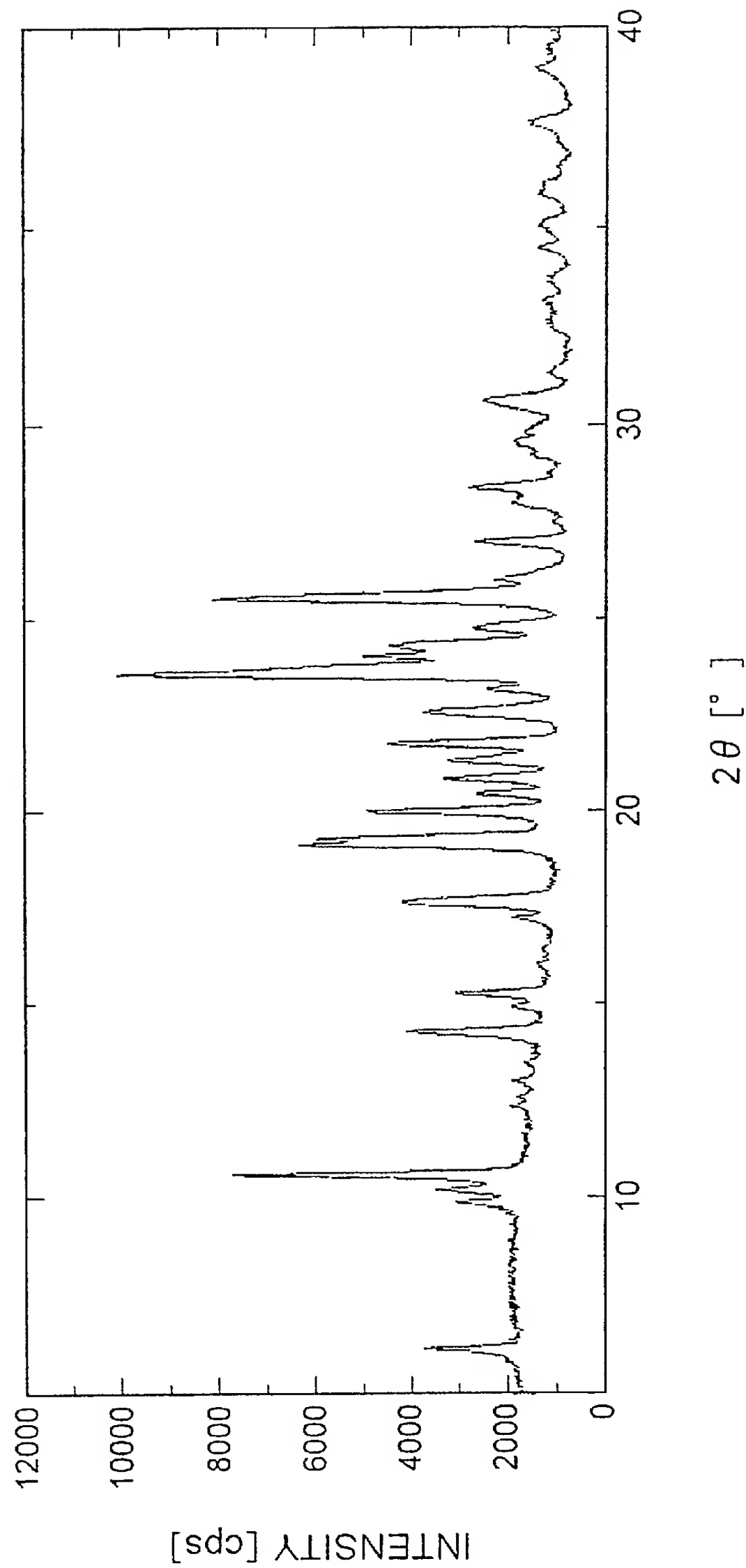
[図6]



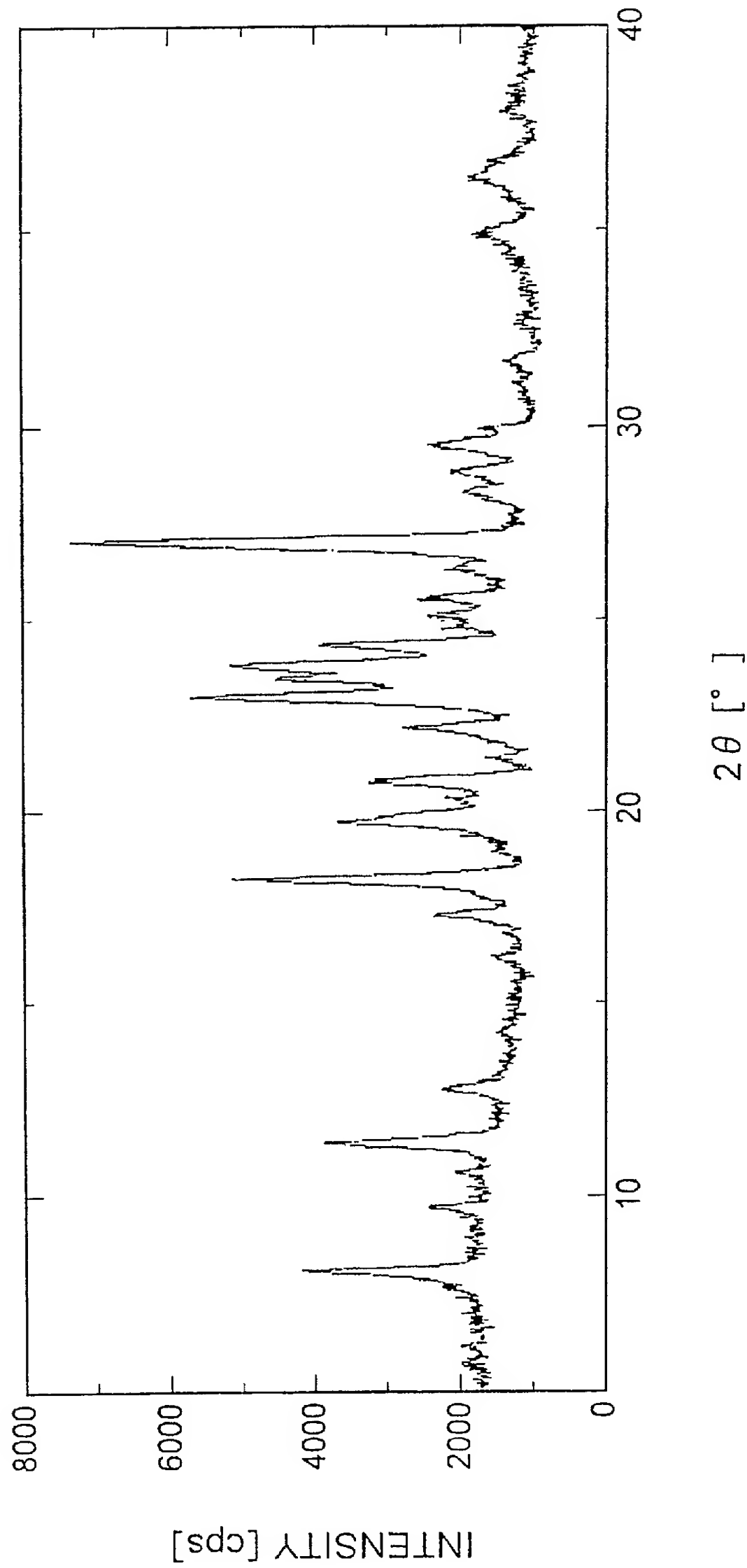
[図7]



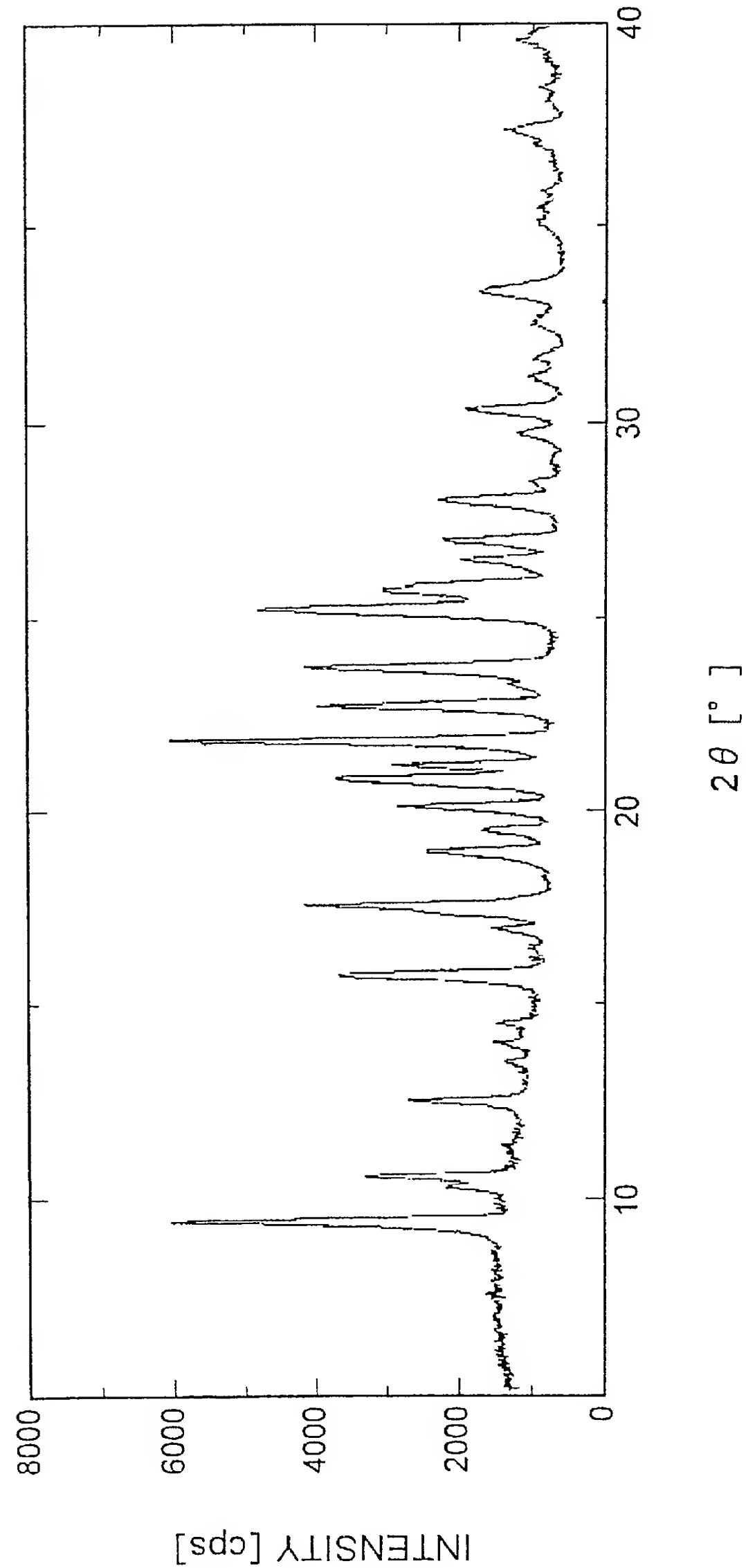
[図8]



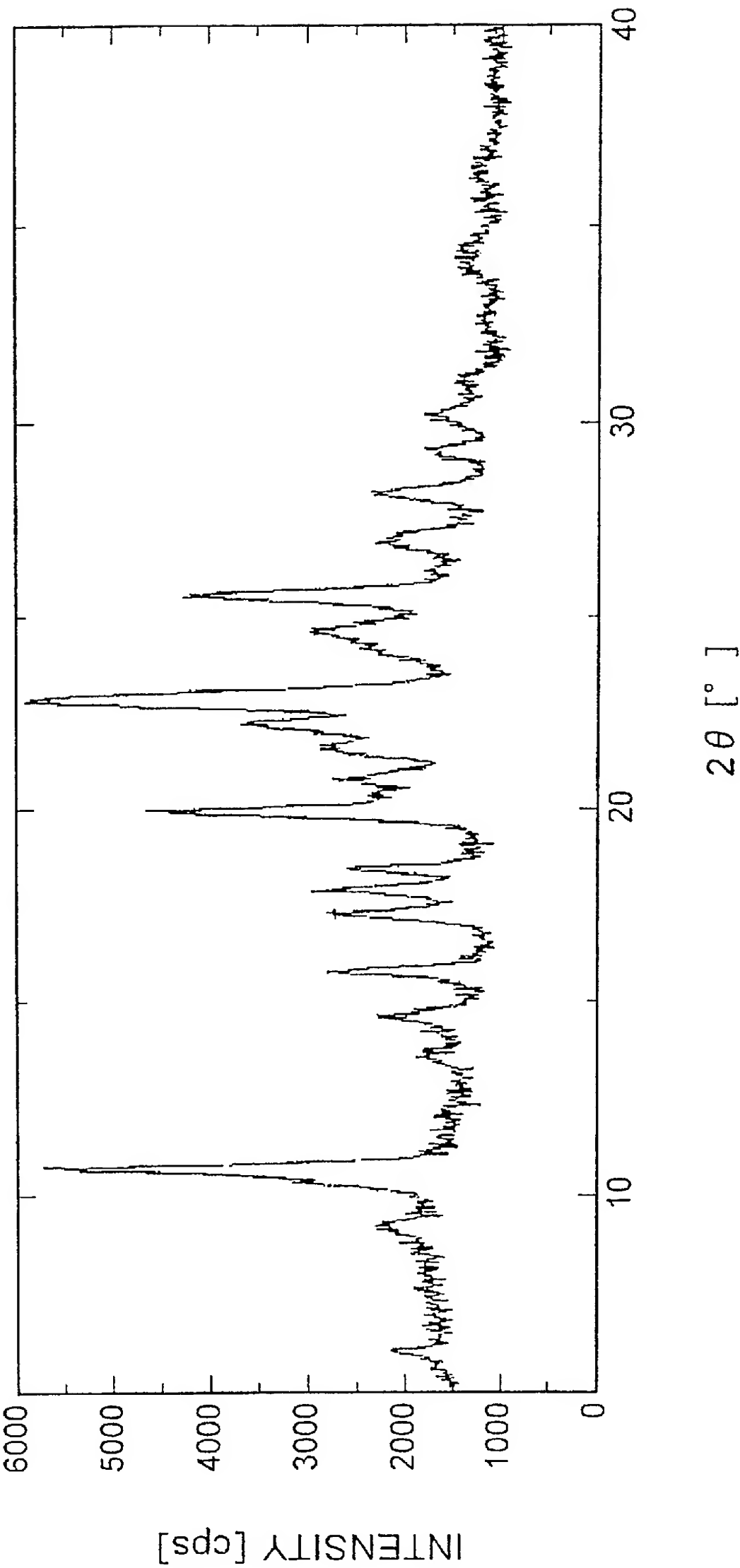
[図9]



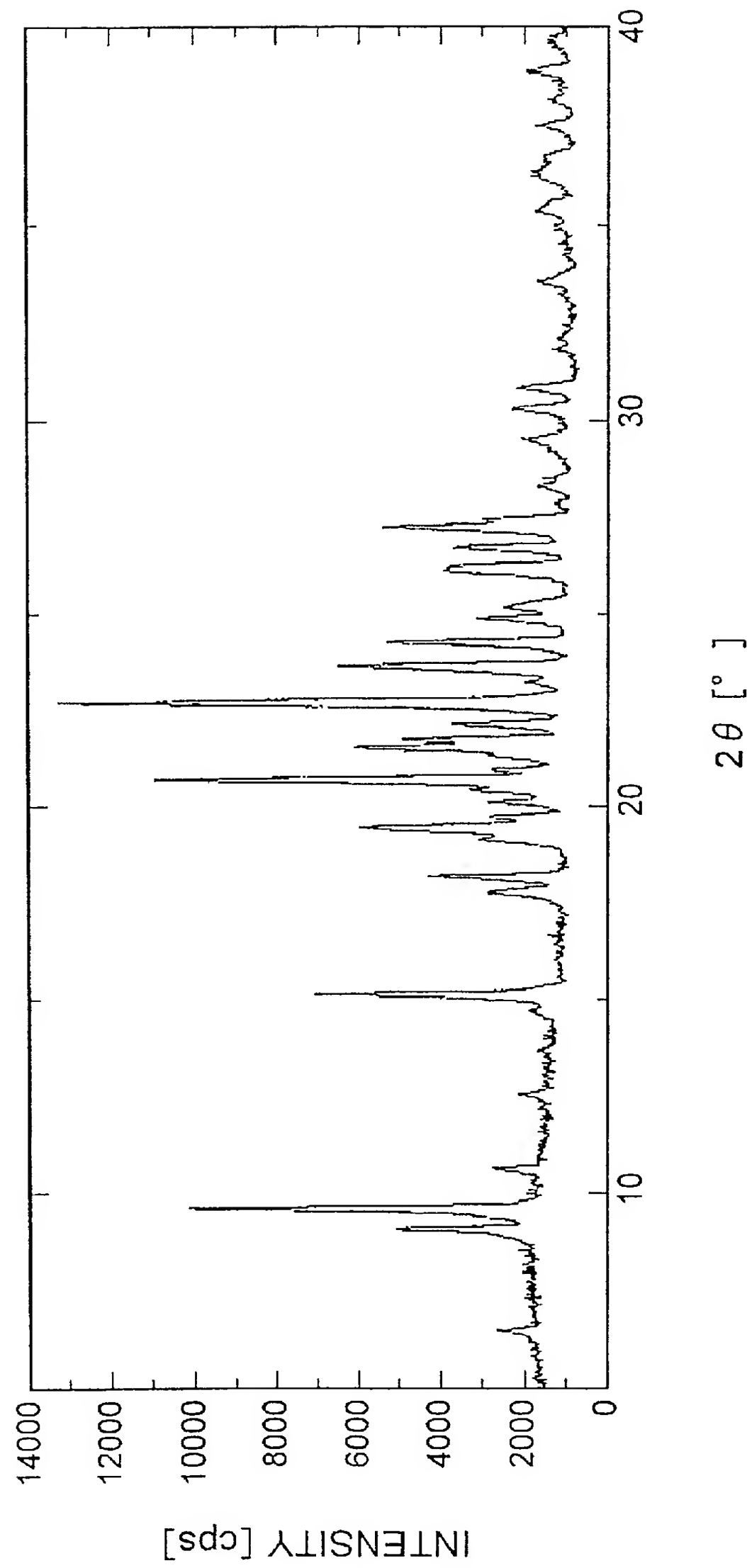
[図10]



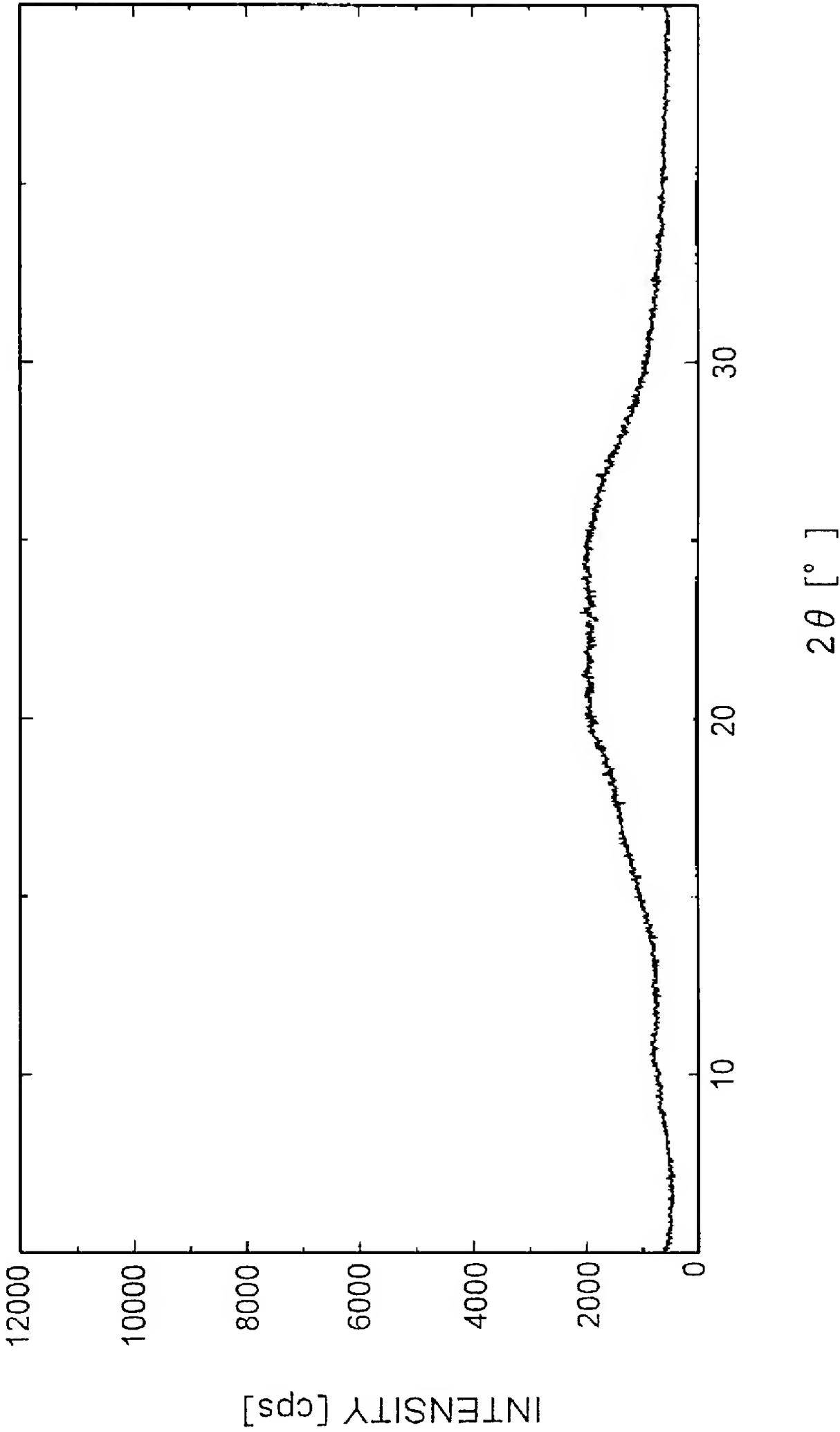
[図11]



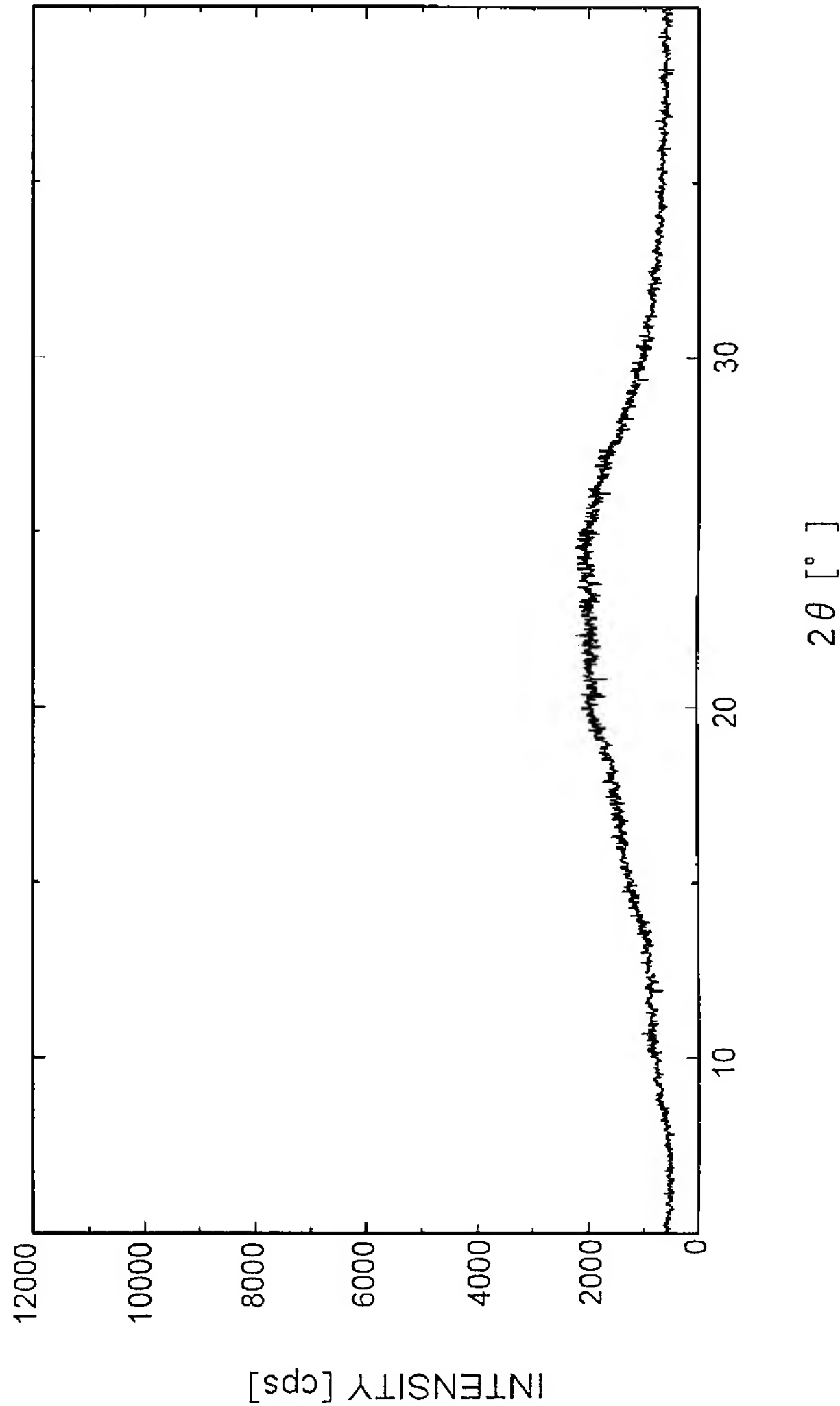
[図12]



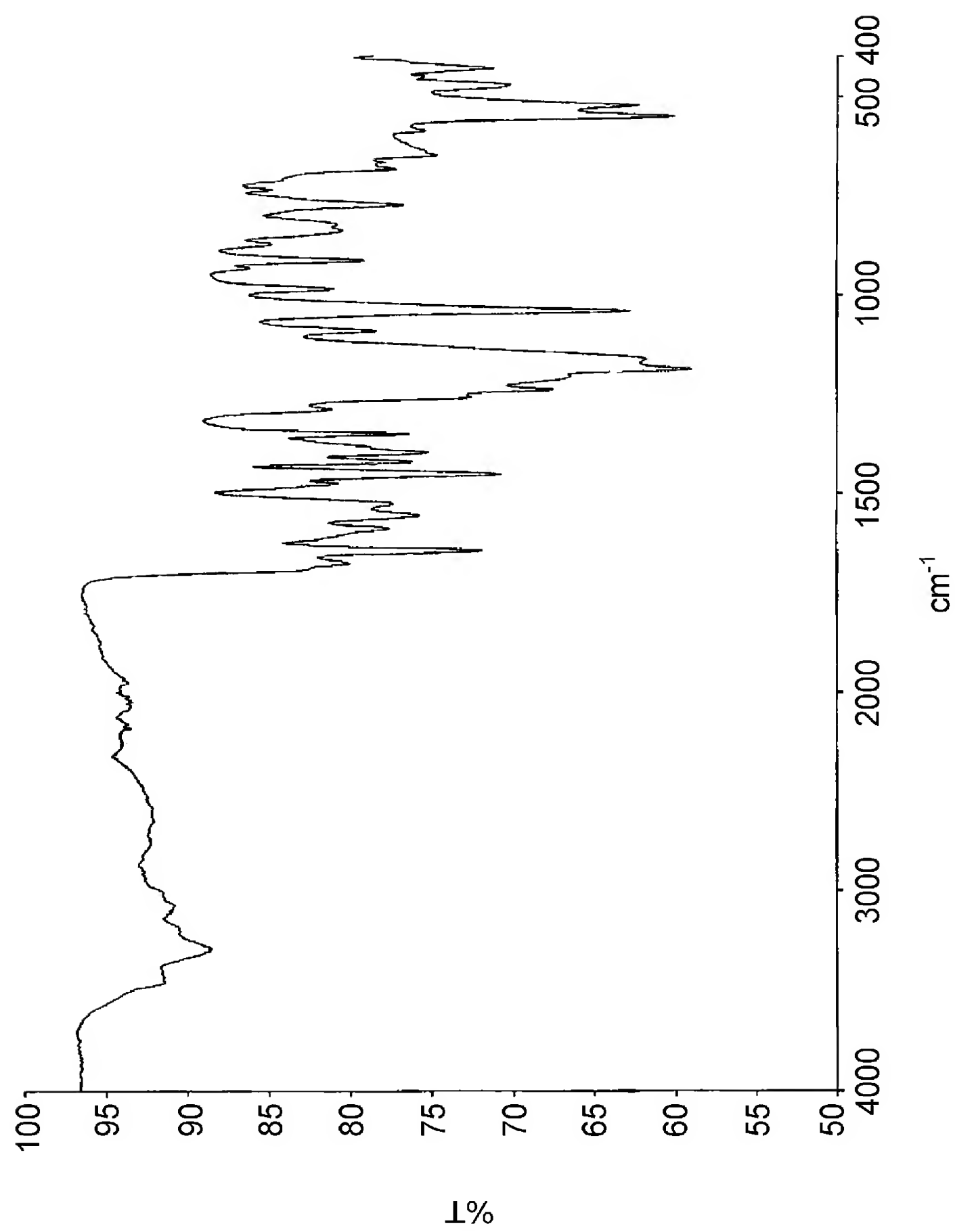
[図13]



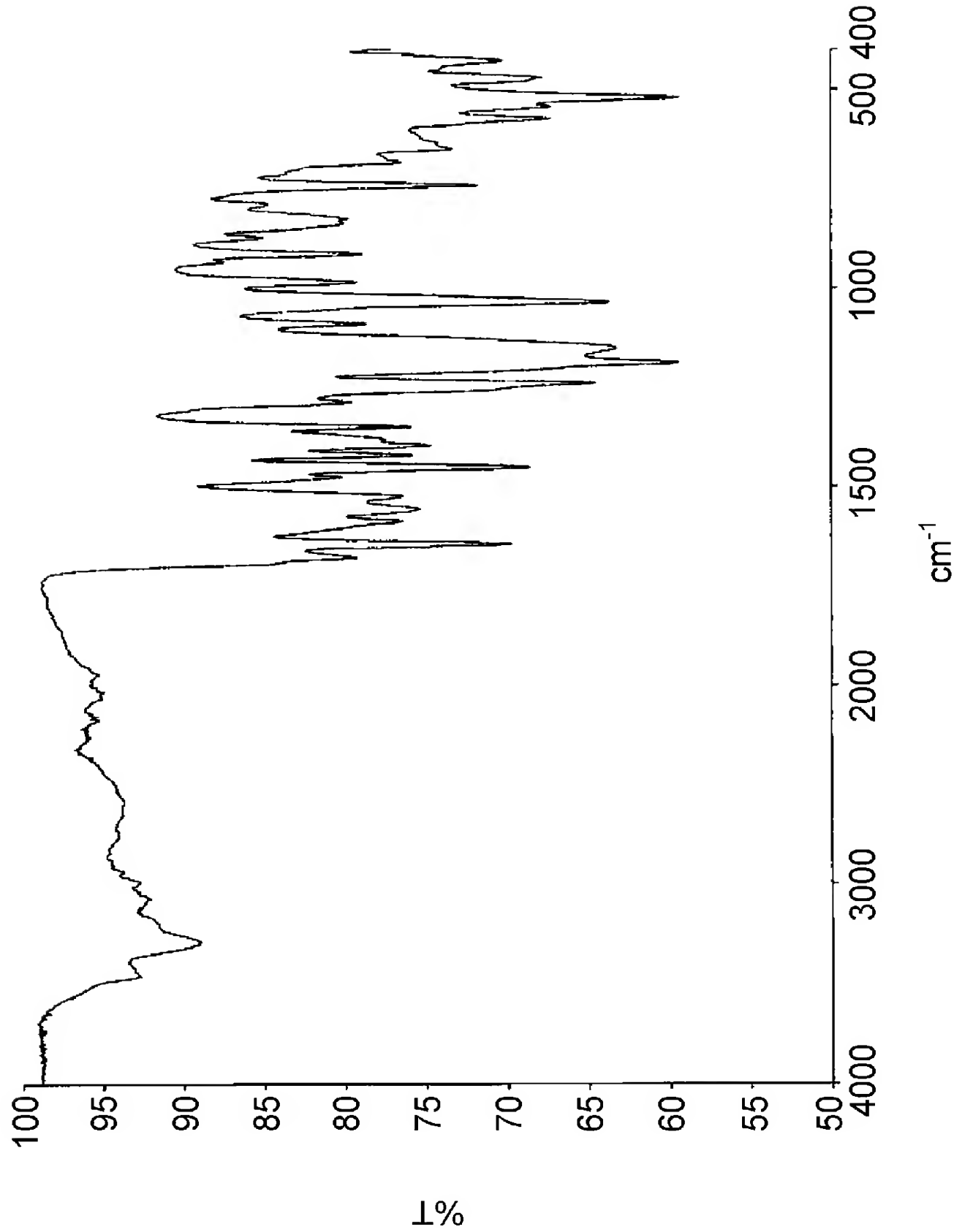
[図14]



[図15]



[図16]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312487

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D215/48(2006.01) i, **A61K31/47**(2006.01) i, **A61P35/00**(2006.01) i, **A61P35/04**(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D215/48(2006.01) i, **A61K31/47**(2006.01) i, **A61P35/00**(2006.01) i, **A61P35/04**(2006.01) i

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2002/32872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text; particularly, Claims; example 368 & AU 200195986 A & KR 2003040552 A & US 2004/053908 A1 & EP 1415987 A1 & CN 1478078 A	1-12, 14
Y	WO 2004/080462 A1 (Eisai Co., Ltd.), 23 September, 2004 (23.09.04), Full text; particularly, Claims; compound 1 & US 2004/253205 A1 & EP 1604665 A1	1-12, 14
Y	JP 2001-131071 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 15 May, 2001 (15.05.01), Full text; particularly, Claim 7; Par. No. [0008] (Family: none)	1-12, 14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 August, 2006 (08.08.06)

Date of mailing of the international search report
22 August, 2006 (22.08.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312487

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-501074 A (Smithkline Beecham PLC.), 13 January, 2005 (13.01.05), Particularly, Par. No. [0007] & WO 2003/013529 A1 & EP 1414454 A1 & US 2004/242506 A1	1-12, 14
Y	JP 1-022874 A (E.R. Squibb & Sons, Inc.), 25 January, 1989 (25.01.89), Full text; particularly, Claims & EP 297580 A1 & CN 1030238 A	1-12, 14
P, X	WO 2005/063713 A1 (Eisai Co., Ltd.), 14 July, 2005 (14.07.05), Full text; particularly, Claims; test example 1 (Family: none)	1-12, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312487

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 13 pertains to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 6 / 3 1 2 4 8 7	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C)) Int.Cl. C07D215/48(2006. 01) i, A61K31/47(2006. 01) i, A61P35/00(2006. 01) i, A61P35/04(2006. 01) i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C)) Int.Cl. C07D215/48(2006. 01) i, A61K31/47(2006. 01) i, A61P35/00(2006. 01) i, A61P35/04(2006. 01) i			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 6 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 6 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 6 年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) R E G I S T R Y (S T N) , C A p l u s (S T N)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y	WO 2002/32872 A1 (エーザイ株式会社) 2002. 04. 25 全文、特に、特許請求の範囲、実施例 3 6 8 参照 & AU 200195986 A & KR 2003040552 A & US 2004/053908 A1 & EP 1415987 A1 & CN 1478078 A	1-12, 14	
Y	WO 2004/080462 A1 (エーザイ株式会社) 2004. 09. 23 全文、特に、特許請求の範囲、化合物 1 参照 & US 2004/253205 A1 & EP 1604665 A1	1-12, 14	
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 0 8 . 0 8 . 2 0 0 6		国際調査報告の発送日 2 2 . 0 8 . 2 0 0 6	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官 (権限のある職員) 榎本 佳予子 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	4 P 9 6 3 8

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 3 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 1 3 は手術又は治療による人体の処置方法であり、国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってP C T 規則6. 4 (a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献